

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Epilepsi merupakan salah satu gangguan otak yang paling umum. Kata “Epilepsi” telah digunakan sejak 500 SM dan diartikan sebagai ‘serangan’ atau ‘gangguan’. Menurut sejarah, orang yang mengalami epilepsi sering dianggap akibat roh jahat, dan penyakit tersebut juga sering diartikan penyakit mistik (Svalheim, 2010). Diduga terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia. Sebanyak 90 % dari semua penderita epilepsi terdapat di negara berkembang. Di negara maju, prevalensi epilepsi aktif adalah 0,7 %, sementara insiden berkisar 50 per 100.000 orang. Menurut *Center of Disease Control* (CDC), Epilepsi mengenai lebih dari dua juta orang pada semua kelompok umur di Amerika Serikat (Shin, 1994). Lebih dari 5 % penduduk Amerika setidaknya memiliki satu bangkitan epileptik selama hidup mereka. Epilepsi dapat mengenai semua kelompok umur, dengan insiden tertinggi pada tahun pertama kehidupan, dan pada orang tua dibawah 65 tahun. Penyakit ini memiliki distribusi yang sama antara pria dan wanita, atau sedikit meningkat pada pria (Svalheim, 2010).

Epilepsi adalah suatu keadaan yang ditandai oleh bangkitan epilepsi berulang berselang lebih dari 24 jam yang timbul tanpa provokasi (PERDOSSI, 2012). Bangkitan epileptik merupakan peristiwa transien gejala/simptom dari aktivitas neuronal abnormal yang eksekutif dan sinkron di otak. Epilepsi biasanya memiliki berbagai konsekuensi neurobiologik, kognitif, psikolog dan sosial. Selain itu, penyakit ini banyak mempengaruhi pria dan wanita umur subur dan berbagai aspek kondisi khususnya fertilitas, kehamilan (Bazil, 2003).

Pada penyandang epilepsi sering terjadi gangguan tidur, namun biasanya bervariasi dan etiologinya kompleks. Epilepsi sendiri dan/atau bangkitan epileptik secara signifikan dapat mempengaruhi kualitas, kuantitas dan arsitektur tidur. Selain itu, bangkitan dapat mengganggu siklus tidur-bangun, sehingga dapat menyebabkan insomnia nokturnal dan *excessive daytime sleepiness*(EDS) (Kothare, 2010). Pada penelitian yang dilakukan oleh Piperidou et al (2008) didapatkan prevalensi EDS pada penyandang epilepsi sebesar 16,9 %, sementara insomnia sekitar 24,6 %. Sementara, pada penelitian yang dilakukan oleh Yazdi et al pada didapatkan bahwa frekuensi *excessive sleepiness scale* dan keluhan subjektif gangguan tidur lebih tinggi pada pasien epilepsi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Selain itu juga didapatkan adanya gejala *restless leg syndrome* pada 32,3 % pasien epilepsi dan 11,8 % kontrol. Jenis kejang dan waktu kejang dapat merubah pola tidur dan penurunan kualitas tidur. De Haas et al menunjukkan bahwa pasien dengan epilepsi parsial memiliki prevalensi gangguan tidur dua kali lipat selama lebih dari 6 bulan dibanding kontrol (36 % vs 18 %) dan timbulnya gangguan tidur berhubungan dengan memburuknya kualitas hidup (De Haas, 2002).

Meskipun masyarakat menganggap gangguan tidur sebagai hal yang normal, namun hal ini dapat berpengaruh terhadap aktivitas dan kualitas hidup sehari-hari bahkan pada orang tanpa penyakit kronik sekalipun. Pada pasien epilepsi, dampaknya lebih besar dibandingkan dengan orang tanpa epilepsi. Tidur yang inadekuat dapat menyebabkan bertambahnya kantuk di siang hari dan disfungsi kognitif pada penderita ini serta dapat mengakibatkan terjadinya kejang yang tidak terkontrol. Selain itu, adanya gangguan siklus tidur kontinu,

bertambahnya kejang dan gangguan tidur lanjut yang berperan dalam terjadinya epilepsi intraktabel pada beberapa pasien (Bazil, 2003).

Hubungan antara tidur dan epilepsi telah lama dijelaskan, yaitu akibat adanya perubahan fisiologis pada tidur *non-rapid eye movement* (NREM) yang menyebabkan meningkatnya kepekaan kejang. Berdasarkan ini maka diketahui bahwa stadium tidur berperan penting dalam terjadinya kejang (Berilgen, 2005). Berkurangnya efisiensi tidur dan peningkatan periode stadium tidur, saat akan bangun dan seringnya terjaga tercatat pada 80 pasien dengan epilepsi umum primer atau kejang parsial kompleks dibandingkan dengan 17 kontrol normal. Kejang sendiri akan menekan tidur REM dan meningkatkan tidur NREM stadium 1. Seperti yang dilaporkan pada penelitian 87 rekaman EEG dari 21 pasien dengan kejang malam hari dan tanpa kejang malam. Kejang malam hari secara signifikan mengurangi efisiensi tidur, sehingga meningkatkan periode REM, dan meningkatkan kantuk yang diukur dengan tes kewaspadaan (Malow, 2007).

Pengetahuan tentang mekanisme dasar tentang tidur dan daerah otak yang terpengaruh penting untuk memahami hubungan antara epilepsi dan tidur. Banyak penulis menemukan bahwa peningkatan *spike-wave discharge* meningkat selama tidur pada manusia maupun hewan percobaan. Telah diketahui sejak lama bahwa aktivitas elektrik otak berbentuk gelombang dan akan menimbulkan osilasi. Sistem kortikotalamik, merupakan struktur utama yang berperan dalam menimbulkan osilasi tidur, yang diatur oleh batang otak dan *forebrain* basalis. Sistem ini diatur oleh neuron kortikal, nuklei talamik dorsalis dan nukleus retikular talamus. Transisi dari keadaan terjaga sampai ke tidur NREM berhubungan dengan aktivitas elektrik otak, yang ditandai oleh periode

hiperpolarisasi yang berkepanjangan dan meningkatnya konduktansi membran di neuron talamokortikal, yang mengakibatkan input yang datang dihambat dan korteks serebral kekurangan sinyal dari luar. Saat terjaga osilasi tidur ditekan oleh berbagai sistem kolinergik, monoaminergik dan glutamitergik asenden. Sementara saat tidur, neuron di formasio retikular *midbrain* dan *midpons* mengurangi jumlah pelepasannya, dimana berkurangnya input eksitatorik akan menyebabkan neuron kortikal dan talamokortikal menjadi hiperpolarisasi, dan kemudian akan mengurangi input sinaptik (Kotagal, 2008).

Penyebab dari gangguan tidur pada epilepsi adalah banyak dan termasuk faktor-faktor yang relevan dengan populasi umum, seperti tidur yang tidak cukup, tidak adekuat, higiene, gangguan tidur sebelumnya dan gangguan irama sirkadian (Bazil, 2003). Tidur dipengaruhi oleh kerja sirkadian dan mekanisme homeostatik. Siklus bangun-tidur dikontrol oleh osilator ritme sirkadian di nuklei suprakiasmatik (SCN). Sebaliknya proses homeostatik mengatur kebutuhan tidur yang meningkat selama siang hari dan menurun selama tidur tergantung jumlah NREM seseorang sebelumnya. Manusia memiliki berbagai proses yang berhubungan dengan ritme sirkadian dan tidur adalah salah satunya. Orang dengan epilepsi mengalami perubahan struktur permanen yang mungkin dapat mengganggu ritme sirkadian (mengganggu siklus bangun tidur, peningkatan suhu tubuh dan gangguan dalam pelepasan melatonin). Jalur talamokortikal yang melalui SCN memiliki peranan modulator utama pada produksi melatonin pineal, sehingga ketika input ini terganggu atau di hambat, maka akan menyebabkan gangguan pada produksi melatonin (Jan, 2008). Beberapa penelitian menunjukkan perubahan kadar melatonin pada penyandang epilepsi. Guo dan Yao melaporkan

bahwa kadar melatonin serum secara signifikan menurun pada anak-anak dengan kejang demam kompleks dan epilepsi (Guo, 2009). Sementara, Bazil et al pada tahun 2006 melaporkan kadar melatonin berkurang pada pasien epilepsi bila dibandingkan dengan kontrol dan meningkatkan terjadinya kejang tiga kali lipat (Bazil, 2006).

Melatonin di isolasi pertama kali oleh Aaron Lerner pada awal tahun 1958 dari pineal kerbau, dan mendokumentasikan efek hipnotiknya. Melatonin biasanya disintesis di glandula pineal, meskipun juga dapat di produksi di retina dan traktus gastrointestinal. Melatonin dibentuk dari asam amino essensial triptophan melalui serotonin melalui beberapa tahapan. Melatonin merupakan hormon yang biasanya berperan dalam pengaturan ritme sirkadian, khususnya siklus bangun-tidur. Siklus ini di bawah kontrol nukleus suprakiasmatik (SCN) (Shamseer, 2009). Siklus terang/gelap juga mengatur sistem sekresi melatonin. Informasi fotik yang disampaikan ke bagian sentral melalui serabut retinohipotalamik; saat siang hari, output dari traktus retinohipotalamik akan menghambat sintesis melatonin (Claustrat, 2005). Melatonin memiliki reseptor membran pada otak dan mempengaruhi fisiologi intraseluler. Diketahui bahwa fungsi fisiologik melatonin pada tidur di atur oleh reseptor membran, yaitu dengan mengaktifkan reseptor membran protein ganda G MT1 dan MT2 melalui berbagai mekanisme pergantian sinyal yang mempengaruhi fisiologi intraseluler. Reseptor MT1 dan MT2 tidak ditemukan diseluruh area otak, namun ditemukan di hipotalamus, talamus, ganglia basal, serebelum, hipokampus, daerah korteks serebral tertentu dan mata (Jan, 2011). Reseptor MT1 terutamaterlibat dalam penghambatan

mekanisme *terjaga* (*wakefulness*), sementara reseptor MT2 memiliki efek langsung pada tidur (Slats, 2012).

Beberapa penelitian telah dilakukan sehubungan dengan kadar melatonin pada gangguan tidur penderita epilepsi. Bazil et al, mengatakan bahwa penurunan kadar melatonin berpengaruh pada efisiensi tidur dan meningkatkan kejang penderita epilepsi (Bazil, 2003). Sementara pada penelitian sebelumnya, Bazil et al menilai kadar melatonin pada pasien epilepsi lobus temporal dengan atau tanpa kejang dibandingkan dengan kontrol. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien dengan epilepsi memiliki kadar melatonin dasar yang rendah dibandingkan subjek normal, namun dapat meningkat secara drastis bila terjadi kejang (Bazil, 2000). Pada penelitian Shorer menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar melatonin pada anak-anak yang mengalami gangguan tidur pada penderita epilepsi (Shorer, 2001). Sementara pada penelitian Mahyar et al dikatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar melatonin dengan kejang demam dan epilepsi (Mahyar, 2006).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka dapat di buat rumusan masalah sebagai berikut :
Apakah terdapat perbedaan kadar melatonin serum penyandang epilepsi berdasarkan kualitas tidur?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar melatonin serum berdasarkan kualitas tidur penyandang epilepsi.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui karakteristik dasar penyandang epilepsi (umur, jenis kelamin, lama menderita epilepsi, jenis epilepsi dan jenis pengobatan) menurut kelompok kualitas tidur baik dan buruk.
- 1.3.2.2. Mengetahui perbedaan kadar melatonin serum berdasarkan kualitas tidur penyandang epilepsi.
- 1.3.2.3. Mengetahui pengaruh kadar melatonin serum setelah kualitas tidur setelah dikontrol oleh karakteristik dasar penyandang epilepsi (umur, jenis kelamin, lama menderita epilepsi, jenis bangkitan epilepsi dan jenis pengobatan)

1.4. Manfaat Penelitian

- 1.4.1. Untuk perkembangan ilmu pengetahuan
Meningkatkan pemahaman mengenai pengaruh kadar melatonin terhadap kualitas tidur penyandang epilepsi
- 1.4.2. Bagi Institusi
Meningkatkan pelayanan deteksi gangguan tidur pada penyandang epilepsi.
- 1.4.3. Bagi Peneliti
Dapat dijadikan sebagai parameter yang objektif dalam menentukan kualitas tidur penyandang epilepsi
- 1.4.4. Untuk kepentingan masyarakat
 - a. Meningkatkan pemahaman masyarakat terhadap gangguan tidur pada penyandang epilepsi dan pemahaman higiene tidur.



- b. Peningkatan mutu pelayanan kepada masyarakat untuk pengobatan gangguan tidur pada penyandang epilepsi

